

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 3529994 A1

(51) Int. Cl. 4:
C07D 403/12
C 07 D 209/34
C 07 D 401/12
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445
A 61 K 31/505



DEUTSCHES
PATENTAMT

(21) Aktenzeichen: P 35 29 994.0
(22) Anmeldetag: 22. 8. 85
(43) Offenlegungstag: 26. 2. 87

DE 3529994 A1

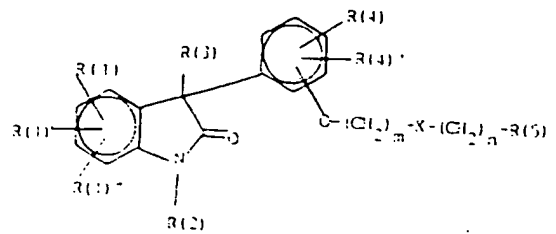
(71) Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:
Lerch, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr., 6238 Hofheim, DE;
Henning, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 6234 Hattersheim,
DE; Kaiser, Joachim, Dr., 6000 Frankfurt, DE

(54) Indolinonderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Beschrieben werden Calciumantagonisten der Formel

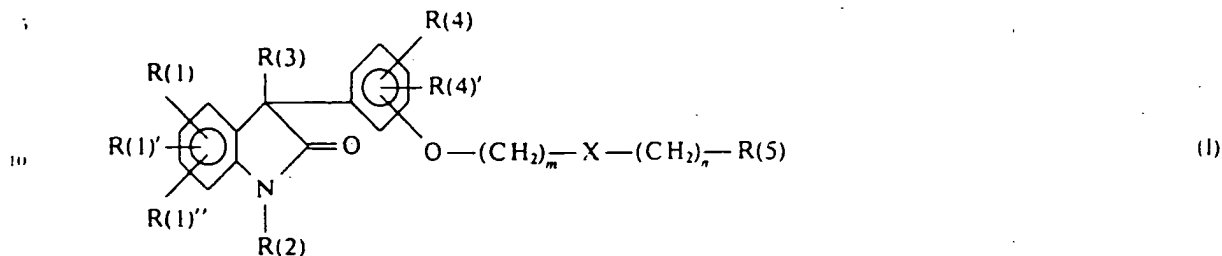
schon) Aminen zu Verbindungen I umgesetzt werden



DE 3529994 A1

mit R(1), R(2), R(3), R(4) unter anderem H, Alkyl, Alkoxy, Halogen, 2-F-Phenyl, m 1,4- und 1,3-CH₃, -O, -S, CO, CHOH oder CR₂ und R₅ verschiedenen Stickstoffatome enthaltende Gruppen
Sie werden erhalten durch Umsetzung von ebenfalls neuen Verbindungen II, welche an Stelle von R(5) eine Abgangsgruppe Y enthalten (Cl, Br, I) mit der entsprechenden (eventuellen) Aminoverbindung
Eine indirekte Synthese besteht in der Umsetzung der entsprechenden Indolinonderivate IV mit unveräthertem 1,2-Dioxydgruppe mit einer Seitenkette, welche eine endständige Abgangsgruppe Z=Cl, Br, I enthält in Gegenwart einer Base
Des weiteren können Indolinonderivate II mit einer Äther-Seitenkette mit endständiger, spirod. Gruppe mit 1,2,3

1. Verbindung der Formel I



in welcher

R(1), R(1)' und R(1)'' gleich oder verschieden und voneinander unabhängig sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, F, Cl, Br, CF₃, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino,

R(2) Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃-C₁₀)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei der Phenylring unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, F, Cl, CF₃, (C₁-C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert ist,

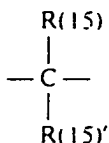
R(3) Wasserstoff (C₁-C₁₅)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃-C₁₅)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, (C₄-C₈)-Cycloalkyl, (C₄-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, Phenyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, F, Cl, CF₃, (C₁-C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert ist

R(4) und R(4)' gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, F, Cl, CF₃, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino,

m 1, 2, 3 oder 4,

n 0, 1, 2 oder 3, sofern X ein Heteroatom ist, jedoch nur 2 oder 3.

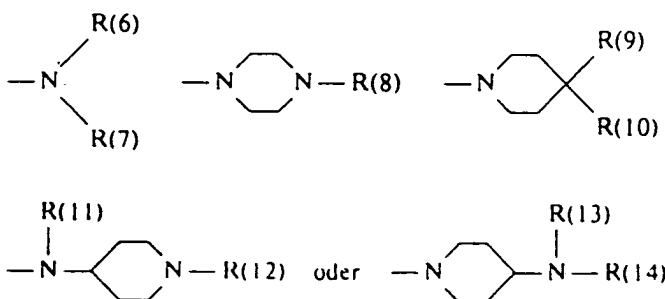
X eine CH₂-Gruppe, Sauerstoff, Schwefel, eine Carbonylgruppe, eine CH(OH)-Gruppe oder eine Gruppe



worin

R(15) und R(15)' gleich oder verschieden sind und Wasser-Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R(5) eine der folgenden Gruppe



worin

R(6) und R(7) gleich oder verschieden voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₄-C₈)-Cycloalkyl, (C₄-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, Pyridyl-(C₁-C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind,

R(8) Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, Phenyl-(C₃-C₅)-alkenyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁-C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind,

R(9) Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert ist,

R(10) Wasserstoff, Hydroxy, oder (C₁-C₄)-Alkoxy, und

R(11) und R(12) bzw. R(13) und R(14) gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁–C₁₀) Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₁–C₆)-Alkanoyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkanoyl, oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind, bedeuten, sowie die Salze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R(1) und R(1)' gleich oder verschieden sind und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, CF₃, Nitro oder Acetamido,

R(1)'' Wasserstoff,

R(2) Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Allyl, Methallyl, Benzyl, Phenethyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl,

R(3) Wasserstoff, (C₁–C₁₂)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Allyl, Methallyl, (C₅–C₇)-Cycloalkyl, (C₅–C₇)-Cycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzyl, Methylbenzyl, Fluorbenzyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl, Phenylethyl,

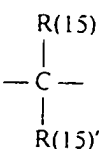
R(4) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Chlor, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino,

R(4)' Wasserstoff,

m 1, 2, 3 oder 4

n 0, 1, 2 oder 3, sofern X ein Heteroatom bedeutet, jedoch nur 2 oder 3,

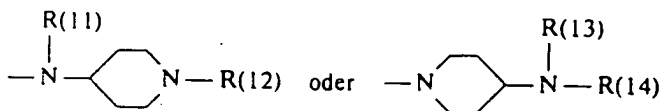
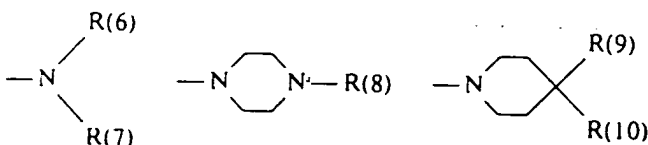
X eine CH₂-Gruppe, Sauerstoff, Schwefel, eine Carbonylgruppe eine CH(OH)-Gruppe oder eine Gruppe



worin

R(15) und R(15)' gleich oder verschieden sind und Wasser-Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten

R(5) eine der Gruppen



worin

R(6) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,

R(7) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopentylethyl, Cyclohexylethyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind, Pyridyl-(C₁–C₄)-alkyl,

R(8) Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₁–C₆)-Alkanoyl, Phenyl, wobei der Phenylrest durch einen oder zwei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, CF₃ oder Hydroxy substituiert sein kann, Phenyl-(C₁–15C₄)-alkyl, Phenyl-(C₃–C₅)-alkenyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind,

R(9) Phenyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, CF₃ oder Hydroxy substituiert ist,

R(10) Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy

R(11), R(12), R(13) und R(14) gleich oder verschieden und Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkanoyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind, Phenyl-(C₁–C₄)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind, bedeuten, sowie die Salze dieser Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß

R(1) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor,

R(1)' Wasserstoff, oder Methoxy

R(1)'' Wasserstoff

R(2) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec. Butyl, Isobutyl, Benzyl, Phenethyl,

R(3) Wasserstoff (C₁–C₁₂)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Allyl, Methallyl, Benzyl, Methylbenzyl, Fluorbenzyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl, Phenylethyl

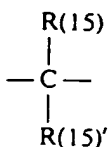
R(4) Wasserstoff, Methoxy, Methyl, Chlor, Nitro oder Hydroxy

R(4)' Wasserstoff

m 1, 2 oder 3

n 0, 1 oder 2, sofern X ein Heteroatom bedeutet, jedoch nur 2

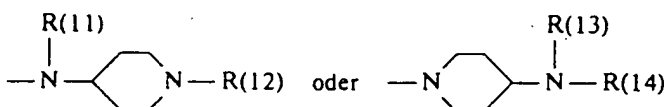
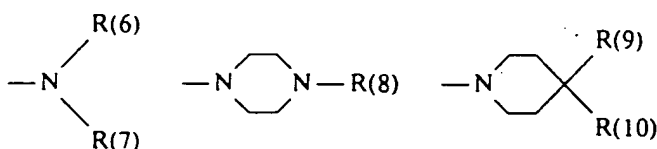
X eine CH₂-Gruppe, Sauerstoff, eine Carbonylgruppe eine CH(OH)-Gruppe oder eine Gruppe



worin

R(15) und R(15)' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R(5) eine der folgenden Gruppen



worin

R(6) Wasserstoff oder Methyl

R(7) Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist

R(8) (C₁–C₆)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₁–C₆)-Alkanoyl, Phenyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sind

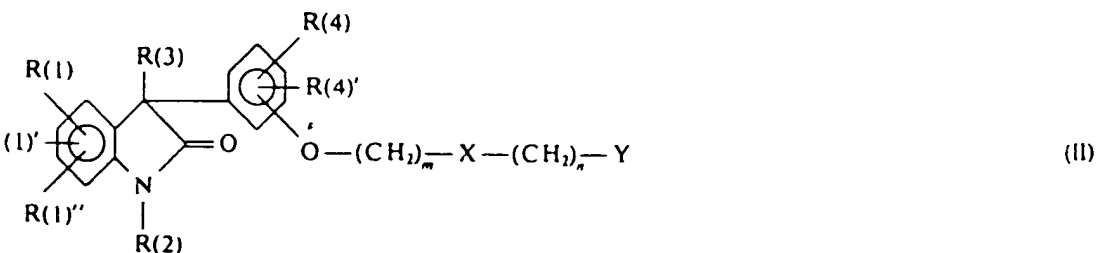
R(9) Phenyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist

R(10) Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy

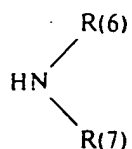
R(11), R(12), R(13) und R(14) gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkanoyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Methylendioxy, Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sind, bedeuten sowie die Salze dieser Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

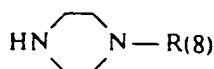
a) eine Verbindung der Formel II,



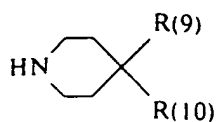
in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)', X, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und in welcher Y eine Abgangsgruppe, die nucleophil verdrängt werden kann, bedeutet, mit einer der Verbindungen der Formeln IIIa, IIIb, IIIc, IIId oder IIIf



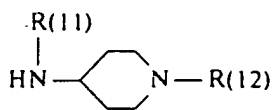
(III a)



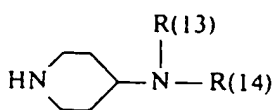
(III b)



(III c)

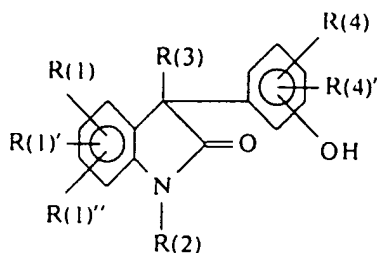


(III d)



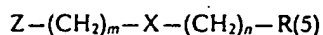
(III e)

in welcher R(6), R(7), R(8), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13) und R(14) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, unter Bedingungen einer nucleophilen Substitution, umgesetzt, oder daß man
b) eine Verbindung der Formel IV,



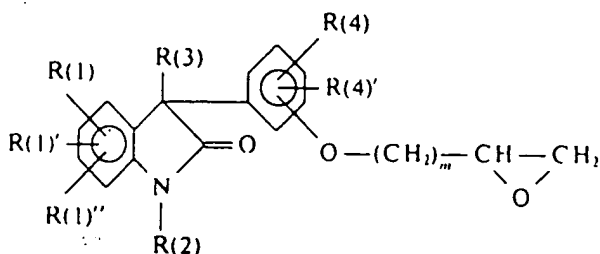
(IV)

in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4) und R(4)' die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einer
Verbindung der Formel V,



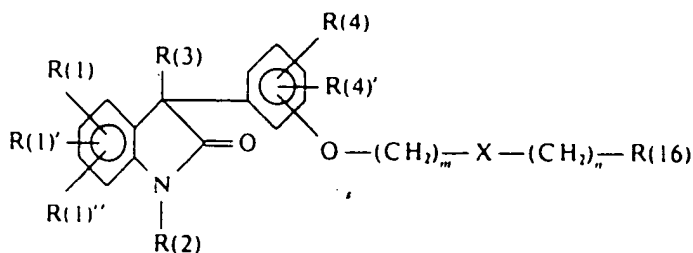
V

in welcher Z gleich wie Y in Formel II definiert ist und in welcher R(5), X, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, umgesetzt oder daß man
c) eine Verbindung der Formel VI



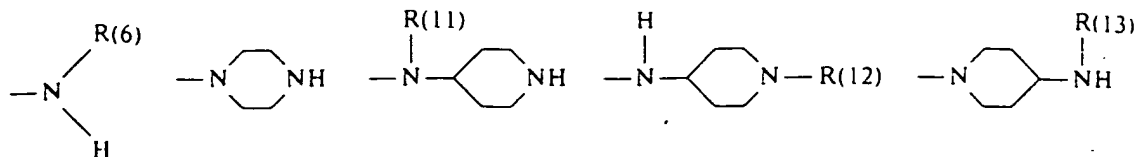
(VI)

in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)' und m die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit
Aminen der Formel IIIa - IIIe umgesetzt oder daß man
d) eine Verbindung der Formel VII



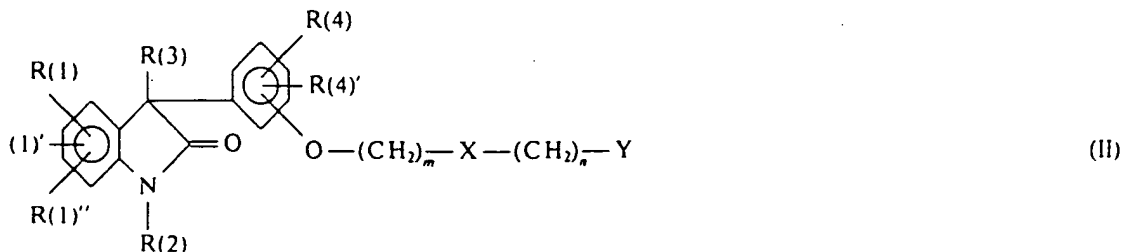
(VII)

in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)', X, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben
und R(16) eine der folgenden Gruppen



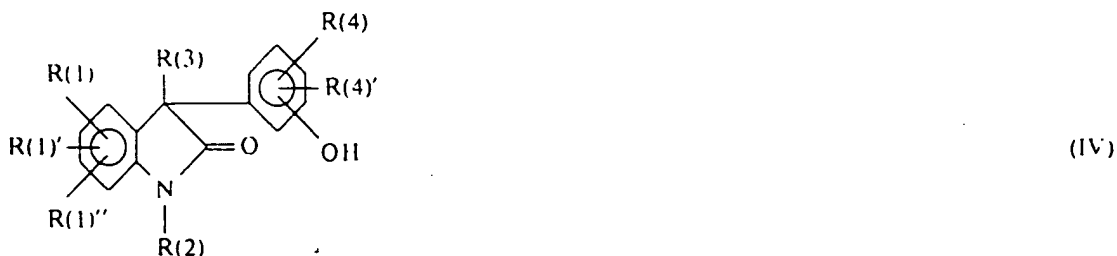
bedeutet, worin R(6), R(11), R(12) und R(13) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln umgesetzt.

5. Verbindung der allgemeinen Formel II



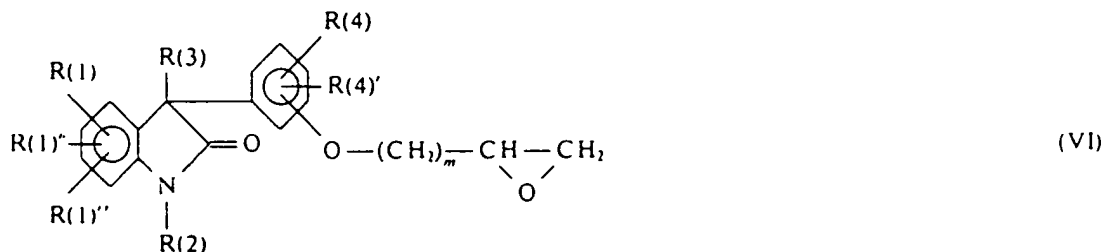
in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)', X, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und in welcher Y eine Abgangsgruppe, die nucleophil verdrängt werden kann, bedeutet.

6. Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4) und R(4)' die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben

7. Verbindung der allgemeinen Formel VI



in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)' und m die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben

8. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder ein Salz dieser Verbindung mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure enthält oder daraus besteht.

9. Verwendung mindestens einer Verbindung nach Formel I nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure zur Behandlung von Störungen im Calciumhaushalt eines menschlichen oder tierischen Organismus.

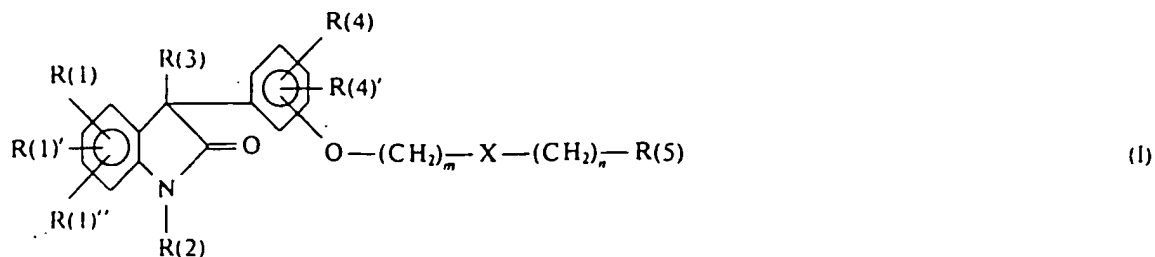
10. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen im Calciumhaushalt eines menschlichen oder tierischen Organismus.

Beschreibung

Es ist bekannt, daß Verbindungen, die das Einströmen von Calcium-Ionen in Zellen behindern, als Therapeutika zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten, insbesondere das Herz-Kreislauf-System beim Menschen und anderen Warmblütern eingesetzt werden können.

Die Synthese von 3-Arylindolin-2-onen ist bekannt; nicht bekannt sind jedoch durch eine basische Ethergruppierung am 3-Phenylrest substituierte 3-Aryl-indolin-2-one; nicht bekannt sind ferner solche Indolinon-Verbindungen mit calcium-antagonistischer Wirkung.

Die Erfindung betrifft Indolinonderivate der Formel I, die eine solche Wirkung aufweisen.



R(1), R(1)' und R(1)'' gleich oder verschieden und voneinander unabhängig sind und Wasserstoff, (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₃)-Alkoxy, F, Cl, Br, CF₃, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino,

R(2) Wasserstoff, (C₁–C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃–C₁₀)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei der Phenylring unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₃)-Alkoxy, F, Cl, CF₃, (C₁–C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert ist,

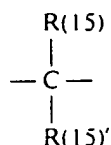
R(3) Wasserstoff, (C₁–C₁₅)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃–C₁₅)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, (C₄–C₈)-Cycloalkyl, (C₄–C₈)-Cycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl oder Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₃)-Alkoxy, F, Cl, CF₃, (C₁–C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert ist

R(4) und R(4)' gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₃)-Alkoxy, F, Cl, CF₃, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino,

m 1, 2, 3 oder 4,

n 0, 1, 2 oder 3, sofern X ein Heteroatom ist, jedoch nur 2 oder 3,

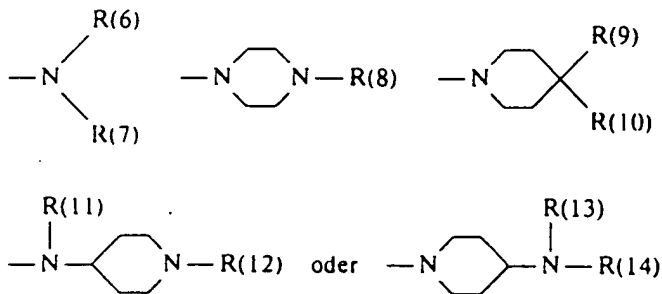
X eine CH₂-Gruppe, Sauerstoff, Schwefel, eine Carbonylgruppe, eine CH(OH)-Gruppe oder eine Gruppe



worin

R(15) und R(15)' gleich oder verschieden sind und Wasser-Wasserstoff oder (C₁–C₄)-Alkyl bedeuten,

R(5) eine der folgenden Gruppen



worin

R(6) und R(7) gleich oder verschieden voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁–C₁₀)-Alkyl, (C₄–C₈)-Cycloalkyl, (C₄–C₈)-Cycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, Pyridyl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind,

R(8) Wasserstoff, (C₁–C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₁–C₆)-Alkanoyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Phenyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₃–C₃)-alkenyl, Benzhydryl oder Benzylhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind,

R(9) Wasserstoff, (C₁–C₁₀)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert ist,

R(10) Wasserstoff, Hydroxy, oder (C₁–C₄)-Alkoxy, und

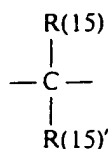
R(11) und R(12) bzw. R(13) und R(14) gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff (C₁–C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₁–C₆)-Alkanoyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C₁–C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkanoyl, oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy, F, Cl, Br, CF₃ oder Hydroxy substituiert sind, bedeuten, sowie die Salze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, in welcher

m 1, 2 oder 3

n 0, 1 oder 2, sofern X ein Heteroatom bedeutet, jedoch nur 2

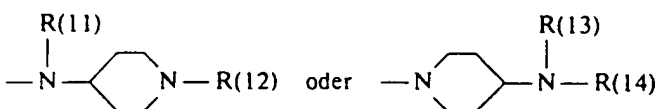
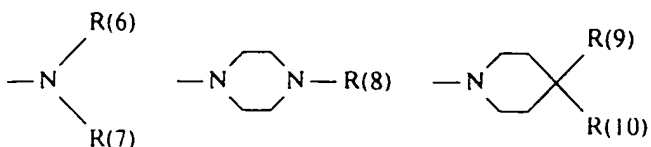
X eine CH_2 -Gruppe, Sauerstoff, eine Carbonylgruppe eine $\text{CH}(\text{OH})$ -Gruppe oder eine Gruppe



worin

R(15) und R(15') gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R(5) eine der folgenden Gruppen



worin

R(6) Wasserstoff oder Methyl

R(7) Phenyl-(C_1 – C_4)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C_1 – C_4)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist

R(8) (C_1 – C_6)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C_1 – C_6)-Alkanoyl, Phenyl, Phenyl-(C_1 – C_4)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C_1 – C_4)-alkyl, Phenyl-(C_1 – C_4)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sind

R(9) Phenyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist,

R(10) Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy

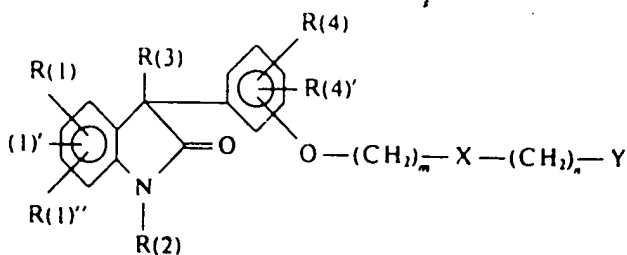
R(11), R(12), R(13) und R(14) gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1 – C_6)-Alkyl, (C_1 – C_6)-Alkanoyl, Phenyl-(C_1 – C_4)-alkyl, Benzhydryl oder Benzhydryl-(C_1 – C_4)-alkyl, Phenyl-(C_1 – C_4)-alkanoyl oder Benzoyl, wobei die Phenylreste jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Methylendioxy, Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sind, bedeuten sowie die Salze dieser Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

Als solche pharmazeutisch akzeptablen Säuren kommen anorganische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure oder organische Säuren wie Weinsäure, Apfelsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Malonsäure, Oxalsäure, Gluconsäure, Camphersulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure oder p-Toluolsulfonsäure in Betracht.

Die Verbindungen der Formel I weisen asymmetrische C-Atome auf und können daher als Enantiomere oder Diastereomere auftreten. Die Erfindung umfaßt sowohl die reinen Isomeren als auch deren Gemische. Diese Gemische von Diastereomeren können nach gebräuchlichen Methoden, zum Beispiel selektive Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln oder Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid in die Komponenten aufgetrennt werden. Racemate können nach üblichen Methoden in die einzelnen Enantiomeren aufgetrennt werden, so zum Beispiel durch Salzbildung mit optisch aktiven Säuren wie Camphersulfonsäure oder Dibenzoylweinsäure und selektive Kristallisation, oder durch Derivatisierung mit geeigneten optisch aktiven Reagenzien, Trennung der diastereomeren Derivate und Rückspaltung.

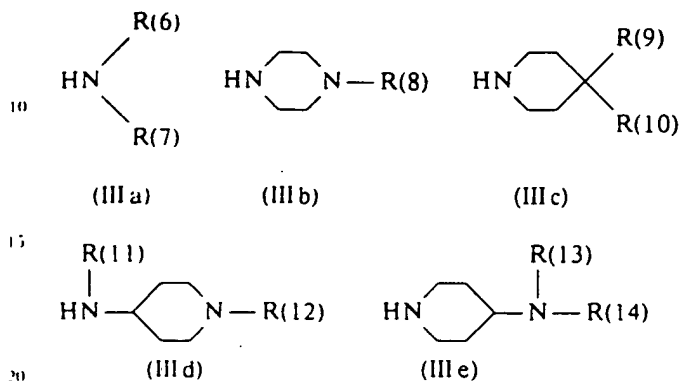
Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II,



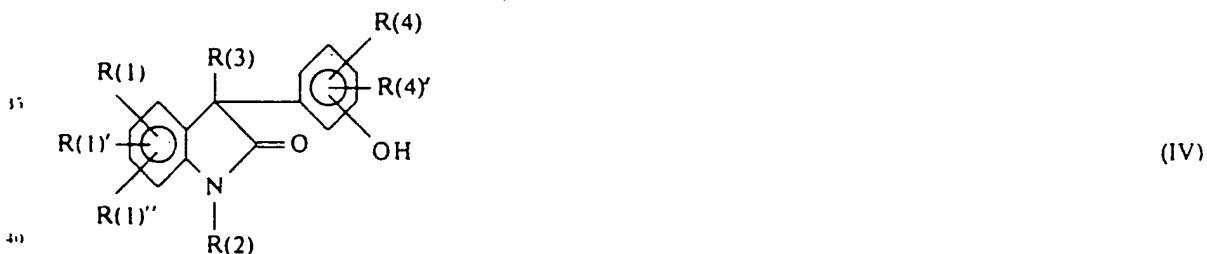
(II)

in welcher R(1), R(1)', R(1''), R(2), R(3), R(4), R(4)', X, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, und in welcher Y eine Abgangsgruppe, die nucleophil verdrängt werden kann, insbesondere ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, einen Sulfonsäurerest, vorzugsweise einen Methansulfonylrest, einen Benzolsulfonylrest, einen Toluolsulfonylrest oder einen Trifluormethansulfonylrest bedeutet, mit einer der Verbindungen der Formeln IIIa, IIIb, IIIc, IIId oder IIIe

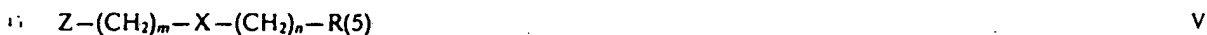


in welchen R(6), R(7), R(8), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13) und R(14) gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, unter Bedingungen einer nucleophilen Substitution, vorzugsweise in einem polaren organischen Lösungsmittel wie einem Alkohol, vorzugsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder einem niederen Keton, vorzugsweise Aceton oder Methyl ethylketon oder Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan oder einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol, mit oder ohne Gegenwart einer Hilfsbase zum Abfangen der sich bildenden Säure, vorzugsweise in Gegenwart von Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Triethylamin, N-Ethylmorpholin oder Pyridin, bei einer Temperatur zwischen 0 und 160°C, vorzugsweise zwischen 20 und 120°C, umgesetzt, oder daß man

b) eine Verbindung der Formel IV,

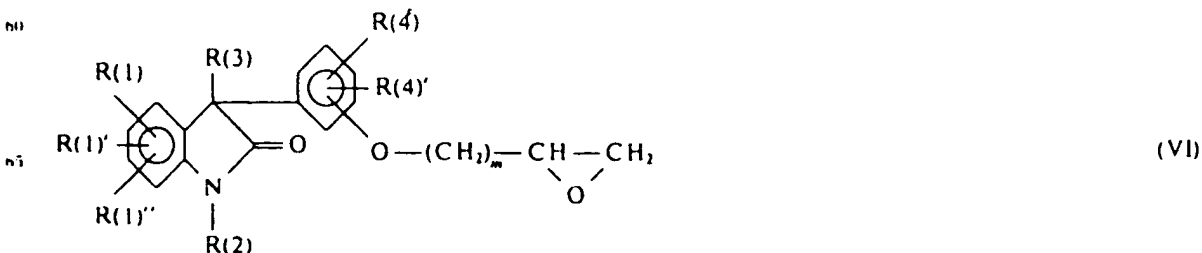


in welcher R(1), R(1)', R(1''), R(2), R(3), R(4) und R(4)' die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel V,

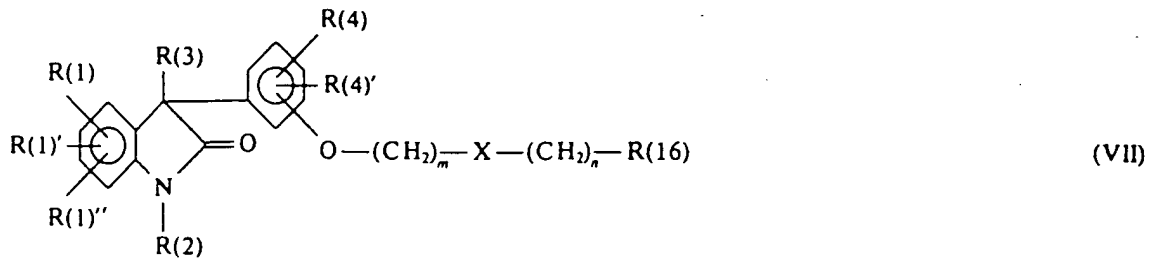


in welcher Z gleich wie Y in Formel II definiert ist und in welcher R(5), X, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, entweder in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon, in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Natriumamid, Lithiumdiisopropylamid, Butyllithium oder Lithiumhexamethyldisilazid, bei einer Temperatur zwischen -40 und +60°C, vorzugsweise zwischen -10 und -30°C, oder in einem protischen oder aprotischen polaren organischen Lösungsmittel wie einem niederen Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol oder einem niederen Keton, vorzugsweise Aceton oder Methyl ethylketon oder in Dimethylformamid, in Gegenwart einer schwachen bis mittelstarken Base wie einem Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid oder -carbonat oder einem Amin wie beispielsweise Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methyldiisopropylamin oder Pyridin, bei einer Temperatur zwischen 0 und 160°C, vorzugsweise zwischen 20 und 120°C, umgesetzt, oder daß man

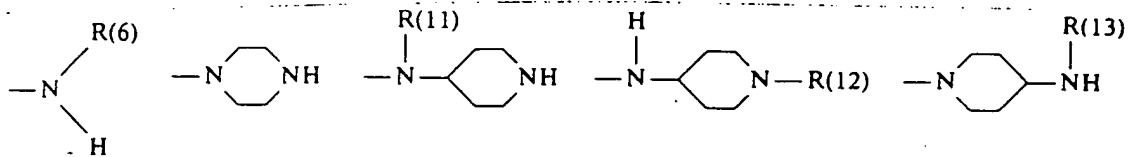
c) eine Verbindung der Formel VI



in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)' und *m* die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Aminen der Formel IIIa–IIIe ohne Lösungsmittel oder in Gegenwart eines vorzugsweise polaren Lösungsmittels wie Methanol, Isopropanol, Aceton, THF oder Dimethylformamid umgesetzt, wobei Verbindungen der Formel I entstehen, worin X = CHOH und *n* = 1 bedeutet oder daß man d) eine Verbindung der Formel VII



in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)', X, *m* und *n* die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und in welcher R(16) eine der folgenden Gruppen



bedeutet, worin R(6), R(11), R(12) und R(13) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln nach literaturbekannten Methoden umgesetzt, wobei Verbindungen der Formel I entstehen.

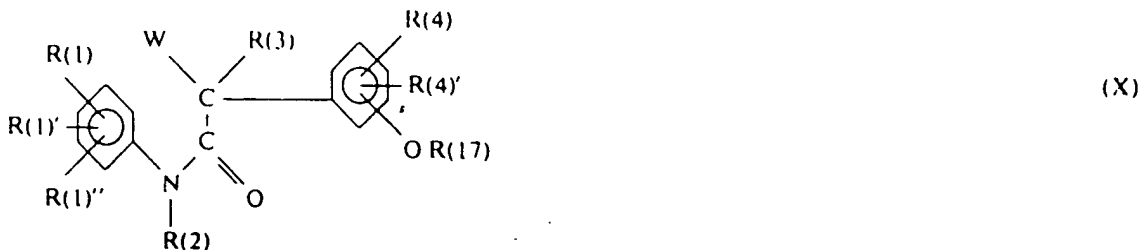
Verbindungen der Formel II, die ebenfalls neu und Gegenstand der Erfindung sind, erhält man aus substituierten Anilinen der Formel VIII,



in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, in welcher Formel VIII mindestens eine Orthostellung zur Aminogruppe frei sein muß, durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IX



in welcher R(3), R(4) und R(4)' die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, R(17) eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe wie beispielsweise eine Methyl-, Benzyl- oder Acetylgruppe darstellt, V OH, Cl oder O(C₁–C₄)-Alkyl und W OH, OAc, Chlor oder Brom bedeuten, nach den allgemein bekannten Methoden für die Synthese von Amiden aus Aminen und Carbonsäurederivaten, wobei Verbindungen der Formel X



gebildet werden, in welcher R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4) und R(4)' die gleiche Bedeutung wie in Formel I, R(17) und W die gleiche Bedeutung wie in Formel IX besitzen. Sofern W in Formel X eine O-Acetylgruppe bedeutet, ist es zweckmäßig, diese vor der folgenden Cylisierungsreaktion in eine freie Hydroxylgruppe zu

verwandeln. Dies kann auf bekannte Weise durch alkalische Verseifung, z. B. mit Basen wie Ammoniak, Kaliumhydroxyd oder Natriumcarbonat in einem Lösungsmittel wie z. B. Methanol, THF oder Wasser erfolgen.

Anschließende Umsetzung der Verbindungen der Formel X mit wasserabspaltenden Mitteln wie z. B. Polyphosphorsäure oder konzentrierter Schwefelsäure oder mit Lewis-Säure-Katalysatoren wie Aluminiumchlorid, Titan-tetrachlorid, Zinn-tetrachlorid, BF_3 -Etherat ergibt Verbindungen der Formel XI



worin R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4) und R(4)' dieselbe Bedeutung haben wie in Formel I und R(17) dieselbe Bedeutung hat wie in Formel IX.

20 Sofern R(3) in Formel XI Wasserstoff bedeutet, ist es zweckmäßig, die Reste R(3), die nicht gleich H sind, durch Alkylierung mit einer Verbindung der Formel XII



25 worin R(3) die gleiche Bedeutung hat wie in Formel I (jedoch R(3) nicht gleich H) und Y in Formel II definiert ist, zweckmäßig in Gegenwart einer Base wie z. B. Natriumhydrid, Natriummethylat oder einem Lithiumamid, einzuführen, wobei Verbindungen der Formel XI mit R(3) ungleich H gebildet werden.

Ebenso lassen sich in Verbindungen der Formel XI, in der R(2) Wasserstoff bedeutet, Reste R(2), die nicht Wasserstoff bedeuten, durch Alkylierung einführen, z. B. mit einem R(2)-halogenid oder R(2)-sulfonat in Gegenwart einer Base wie z. B. Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat mit einem Phasentransferkatalysator, wobei Halogenid Chlorid, Bromid oder Jodid bedeutet.

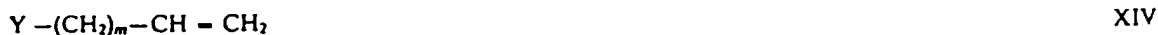
30 Aus Verbindungen der Formel XI erhält man durch Abspaltung der Schutzgruppe R(17) unter geeigneten Bedingungen, so beispielsweise durch katalytische Hydrierung für die Benzylgruppe, Umsetzung mit Bortribromid, Trimethyljodsilan oder Pyridinhydrochlorid für die Methylgruppe, oder Kaliumcarbonat in alkoholischer Lösung für die Acetylgruppe, die Verbindungen der Formel VI.

35 Aus Verbindungen der Formel IV lassen sich durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel XIII

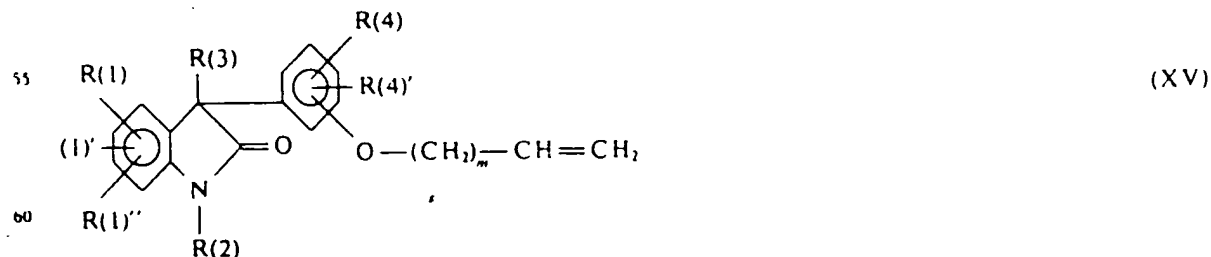


40 in welcher X, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I, Y die gleiche Bedeutung wie in Formel II Q gleich definiert ist wie Y in Formel II in Gegenwart von Basen wie z. B. Natriumhydroxyd, Kaliumcarbonat, Natriummethylat oder Kaliumtertiärbutylat in einem Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, Methanol, Dimethoxyethan, Aceton, Methyläthylketon, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid Verbindungen der Formel II herstellen.

45 Verbindungen der Formel VI erhält man aus Verbindungen der Formel IV z. B. mit Epichlorhydrin und Base (für m = 1) nach bekannten Methoden, oder durch Alkylierung von Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel XIV



50 worin m die gleiche Bedeutung hat wie in Formel I und Y gleich definiert ist wie in Formel II, wobei Verbindungen der Formel XV



65 gebildet werden, worin R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)' und m die gleiche Bedeutung wie in Formel I besitzen. Anschließende Epoxidation der Verbindungen XV nach bekannten Methoden, z. B. mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid ergibt Verbindungen der Formel VI.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I weisen blutdrucksenkende insbesondere calciumantagonistische Wirkungen auf und können daher zur Behandlung aller Krankheitszustände, die auf einer Störung in dem Calciumhaushalt eines Warmblüters beruhen, verwendet werden.

Ihre calciumantagonistische Wirksamkeit kann an dem biochemischen Testmodell der Verdrängung von tritiummarkierten Nitrendipin gezeigt werden.

Hierbei werden Membranpräparationen, die isolierte Calciumkanäle enthalten, mit der markierten Substanz beladen. Nach Inkubation mit der Testsubstanz wird die freigesetzte Radioaktivität in der überstehenden Lösung bestimmt. In diesem Modell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I IC_{50} -Werte von 10^{-6} molar bis 10^{-9} molar auf. In weiteren Testmodellen, mit denen calciumantagonistische Wirkung nachgewiesen werden kann, z. B. an der Coronardurchströmung am isolierten Meerschweinchenherzen oder am Aktionspotential des isolierten Meerschweinchenpapillarmuskels sind die Verbindungen der Formel I ebenfalls stark wirksam.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze vermindern das Einstromen von Calcium-Ionen in Zellen und eignen sich daher zu Behandlung des Herz-Kreislaufsystems bei entsprechenden Beschwerden z. B. bei verschiedenen Formen der Angina pectoris, Tachycardie, Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck. Sie sind innerhalb eines breiten Dosisbereichs wirksam. Die Höhe der verabreichten Dosis ist abhängig von der Art der gewünschten Behandlung, von der Verabreichungsweise, vom Zustand, vom Typ und von der Größe des behandelten Säugers. Bei oraler Dosierung werden befriedigende Ergebnisse mit Dosen von ab 0,01 mg, vorzugsweise ab 0,1 mg und bis zu 100 mg, vorzugsweise bis zu 20 mg einer Verbindung der Formel I pro kg Körpergewicht erreicht. Beim Menschen variiert die tägliche Dosis zwischen 10 und 800 mg, vorzugsweise 20 bis 500 mg, wobei Einzeldosen von 5 bis 200 mg, vorzugsweise ein bis dreimal täglich, gegeben werden können.

Für intravenöse und intramuskuläre Anwendung beträgt die Dosis 1 bis 300 mg, vorzugsweise 5 bis 150 mg täglich.

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre Salze können zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen mit Trägerstoffen enthalten und die sich zur enteralen und parenteralen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet werden Tabletten oder Gelatine kapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Lactose, Dextrose, Rohrzucker, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin und Gleitmitteln wie Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol enthalten. Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel wie Magnesiumaluminiumsilicat, Stärke, Gelatine, Traganath, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und, falls benötigt, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel. Injizierbare Lösungen sind vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen, die sterilisiert sein können und Hilfsstoffe wie Konservier-, Stabilisierungs-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffersubstanzen enthalten können. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden z. B. mittels konventioneller Misch-Granulier- und Dragierverfahren, hergestellt und enthalten 0,1% bis 75%, bevorzugt etwa 1% bis 50% des Wirkstoffs.

Die im Anschluß folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie auf diese Beispiele zu begrenzen.

Beispiel 1

3-Benzyl-3-[2-(4-(N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-N-methylamino)-butoxy)-phenyl]-1-methyl-indolin-2-on-hydrochlorid

a) 2-Methoxy-O-acetylmandelsäure-N-methylanilid

22,4 g (0,1 Mol) 2-Methoxy-O-acetylmandelsäure wurden mit 100 ml Toluol und 28,8 ml (0,4 Mol) Thionylchlorid in Gegenwart von 2 Tropfen DMF 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid und das Lösungsmittel wurden i. V. abdestilliert. Der Rückstand wurde in 25 ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung des Säurechlorids tropfte man 10,7 g N-Methylanilin (0,1 Mol) und 13,8 ml (0,1 Mol) Triethylamin in 100 ml Methylenchlorid innerhalb von 30 Minuten. Man läßt über Nacht stehen und gibt 100 ml Wasser zu dem Reaktionsgemisch. Man trennt die Phasen und wäscht die organische nacheinander mit je 50 ml 1 N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. V. verdampft und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 30,1 g Kristalle vom Fp. $84-86^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,4-7,5$ (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

b) 2-Methoxymandelsäure-N-methylanilid

19,5 g der oben erhaltenen O-Acetylverbindung werden in 100 ml methanolischem Ammoniak 12 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man ein Öl, das beim Stehen durchkristallisiert. Ausbeute 14,9 g.

Nach Umkristallisieren aus Isopropanol schmilzt das Produkt bei $93-94^\circ\text{C}$.

Ber ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$) $\text{C } 70,8$ $\text{H } 6,3$ $\text{N } 5,2$

Gef $\text{C } 71,0$ $\text{H } 6,2$ $\text{N } 5,1$

c) 1-Methyl-3-(2-methoxyphenyl)-indolin-2-on

32,2 g (0,12 Mol) 2-Methoxymandelsäure-N-methylanilid werden bei 50°C in 325 g Polyphosphorsäure eingetragen. Die Mischung wird unter Rühren 3 Stunden auf $110-120^\circ$ erhitzt und dann auf 1,5 l Eiswasser gegeben. Man extrahiert zweimal mit je 500 ml Methylenchlorid, wäscht die organischen Phasen zweimal mit Wasser, trocknet und engt i. Vak. ein. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Cyclohexan. Ausbeute 25,2 g Fp $100-102^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,4-6,6$ (m, 8H), 4,8 (s, 1H), 3,65 (s, 3H) 3,23 (s, 3H)

d) 3-Benzyl-1-methyl-3-(2-methoxyphenyl)-indolin-2-on

20,24 g (0,08 Mol) 1-Methyl-3-(2-methoxyphenyl)-indolin-2-on werden in 200 ml trockenem THF gelöst. Dann werden 9,2 g (0,08 Mol) Kaliumtertiärbutoxyat zugegeben und 15 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Bei 10° wird eine Lösung von 12,1 ml Benzylbromid in 20 ml trockenem THF zugetropft und 3 Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt. Anschließend wird i. Vak. eingengt, der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Man erhält 26,1 g Produkt vom Fp. 174–176°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,2–7,4 (m, 12H), 7,5–7,8 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,75 (s, 3H)

e) 3-Benzyl-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methyl-indolin-2-on

25 g (0,073 Mol) 3-Benzyl-1-methyl-3-(2-methoxyphenyl)-indolin-2-on werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst. Man kühlt auf 0–5° ab und tropft während 30 Minuten eine Lösung von 7 ml (0,074 Mol) Bortribromid in 50 ml Methylenchlorid zu, rührt 1 Stunde bei Zimmertemperatur nach und gießt auf Eiswasser. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 17,8 g kristallines Produkt vom Fp. 188–190°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,4–7,3 (m, 13H), 3,62 (AB, 2H), 2,9 (s, 3H)

f) 3-Benzyl-3-[2-(4-brombutoxy)-phenyl]-1-methyl-indolin-2-on

16,5 g (0,05 Mol) 3-Benzyl-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methyl-indolin-2-on werden in 250 ml 2-Butanon mit 20,7 g (0,15 Mol) gemahlenem, wasserfreiem Kaliumcarbonat und 17,2 ml (0,15 Mol) 1,4-Dibrombutan 5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Man saugt die heiße Mischung ab und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der kristalline Rückstand wird mit Petrolether verrieben und das Produkt nach Absaugen des Lösungsmittels isoliert. Man erhält 19,3 g Produkt vom Fp. 174–5°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,2–7,3 (m, 12H), 7,5–7,8 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 1,2–4,6 (m, 4H)

g) 3-Benzyl-3-[2-(4-(N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-N-methylamino)-butoxy)-phenyl]-1-methyl-indolin-2-on-hydrochlorid

5,56 (0,012 Mol) der Brombutylverbindung werden in 30 ml DMF mit 1,66 g (0,012 Mol) gemahlenem Kaliumcarbonat und 3,51 g (0,018 Mol) N-Methylhomoveratrylamin 6 Stunden auf 80–90°C erwärmt. Man gießt auf 250 ml Wasser und saugt den Niederschlag ab. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an 250 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Laufmittel gereinigt. Das gereinigte Produkt wird mit etherischer HCl in das Hydrochlorid überführt. Fp. 135–137°C

Ber. (C₃₇H₄₃ClN₂O₄) C 72,2 H 7,0 N 4,6 Cl 5,8

Gef.: C 71,9 H 7,1 N 4,2 Cl 5,6

¹N-NMR (Base in CDCl₃): δ = 6,2–7,4 (m, 15H), 7,5–7,8 (m, 1H), 3,0–4,0 (m, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,0–1,5 (m, 4H)

IC₅₀-Wert im Nitrendipin-Verdrängungstest: 8 × 10⁻⁶

Beispiel 2

3-Benzyl-1-methyl-3-[2-(4-(2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl)-piperazinyl)-butoxy)-phenyl]-indolin-2-on-dihydrochlorid

Versuch analog Beispiel 1g) aus 3-Benzyl-3-[2-(4-brom-butoxy)-phenyl]-1-methylindolin-2-on und [2-(3,4,5-Tri-methoxyphenyl)-ethyl]-piperazin

Das Dihydrochlorid schmilzt bei 165–167°C

Ber. (C₄₁H₅₁Cl₂N₃O₅) N 5,7 Cl 9,6

Gef. N 5,4 Cl 9,6

¹N-NMR (Base in CDCl₃): δ = 6,2–7,5 (m, 12H), 7,5–7,85 (m, 1H), 3,1–4,0 (m, 13H), 2,0–3,0 (m, 11H), 2,72 (s, 3H), 1,0–1,5 (m, 4H)

IC₅₀-Wert: 1 × 10⁻⁶

Beispiel 3

3-[2-(4-(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-N-methyl-amino)-butoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on-hydro-chlorid

a) 3-Isopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-1-methylindolin-2-on 35,4 g (0,14 Mol) 3-(2-Methoxyphenyl)-1-methylindolin-2-on werden in 350 ml trockenem THF mit 16,1 g (0,14 Mol) Kaliumtertiärbutoxyat während 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann tropft man bei 10°C eine Lösung von 14,3 ml 2-Jodpropan in 70 ml trockenem THF zu und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man läßt über Nacht stehen und verteilt das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Essigester. Nach Eindampfen der organischen Phase erhält man 4,8 g Produkt vom Fp. 113–115°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta = 7,3-7,5 (\text{m}, 1\text{H}), 6,5-7,3 (\text{m}, 7\text{H}), 3,42 (\text{s}, 3\text{H}), 3,2 (\text{s}, 3\text{H}), 2,9 (\text{m}, 1\text{H}), 0,92 (\text{dd}, 6\text{H})$

b) 3-(2-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on

Zu 5,9 g (0,02 Mol) 3-Isopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-1-methylindolin-2-on in 75 ml Methylenchlorid wird bei 0°C eine Lösung von 1,92 ml (0,02 Mol) Bortribromid in 20 ml Methylenchlorid während 1 Stunde zugetropft. Nach 30 Minuten gießt man auf Eiswasser, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und dampft ein. Der Rückstand wird mit kaltem Toluol verrieben und abgesaugt. 4,8 g, Fp. 172–174°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta = 10,7 (\text{s}, 1\text{H}), 6,4-7,6 (\text{m}, 8\text{H}), 3,45 (\text{m}, 1\text{H}), 3,2 (\text{s}, 3\text{H}), 0,7 (\text{dd}, 6\text{H})$

c) 3-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on

19,7 g (0,07 Mol) der Hydroxyphenylverbindung werden in 250 ml 2-Butanon mit 29 g (0,21 Mol) gemahlenem Kaliumcarbonat und 24,8 ml (0,21 Mol) Dibrombutan 4 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat i. Vak. zuletzt im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Stehen. Man verrührt mit Petroläther und saugt ab. 23,8 g, Fp. 98–100°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta = 6,5-7,6 (\text{m}, 8\text{H}), 3,25 (\text{s}, 3\text{H}), 2,5-4,0 (\text{m}, 5\text{H}), 1,3-1,7 (\text{m}, 4\text{H}), 0,95 (\text{dd}, 6\text{H})$

d) 3-[2-(4-(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-N-methyl-amino)-butoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on-hydrochlorid

5,0 g (0,012 Mol) des Brombutoxyderivates werden in 30 ml DMF mit 1,66 g (0,012 Mol) Kaliumcarbonat und 3,51 g (0,018 Mol) N-Methylhomoveratrylamin 5 Stunden auf 80–90°C erwärmt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser zweimal gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an 250 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. Nach Überführung in das Hydrochlorid schmilzt die Verbindung bei 120°C

Ber ($\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_4$): C 69,9 H 7,6 N 4,9 Cl 6,3

Gef.: C 69,5 H 8,0 N 4,8 Cl 6,5

$^1\text{H-NMR}(\text{Base in CDCl}_3): \delta = 7,4-7,7 (\text{m}, 1\text{H}), 6,5-7,4 (\text{m}, 10\text{H}), 3,85 (\text{s}, 6\text{H}), 2,3 (\text{s}, 3\text{H}), 0,9 (\text{dd}, 6\text{H})$

$\text{IC}_{50}\text{-Wert: } 2,2 \times 10^{-8}$

Beispiel 4

3-Isopropyl-1-methyl-3-[2-(4-(4-(2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl)-piperazinyl)-butoxy)-phenyl]-indolin-2-on-dihydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 3d) aus 3-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on und [2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-äthyl]-piperazin Fp. 223–225°C

Ber ($\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$): N 6,1 Cl 10,3

Gef. N 5,9 Cl 10,2

$^1\text{H-NMR}(\text{Base in CDCl}_3): \delta = 7,4-7,65 (\text{m}, 1\text{H}), 6,2-7,4 (\text{m}, 9\text{H})$

3,80 und 3,83 (2s, 9H), 3,23 (s, 3H)

1,16–1,6 (m, 4H), 0,9 (dd, 6H)

$\text{IC}_{50}\text{-Wert: } 5 \times 10^{-9}$

Beispiel 5

3-[2-(4-(4-(4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl)-piperazin-1-yl)-butoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on-dihydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 3d) aus 3-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on und [4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin Fp. 180–1°C

Ber. ($\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$): C 68,3 H 7,0 N 5,7

Gef.: C 67,9 H 7,0 N 5,4

$\text{IC}_{50}\text{-Wert: } 1,3 \times 10^{-8}$

Beispiel 6

3-Isopropyl-1-methyl-3-[2-(4-(4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-piperazin-1-yl)-butoxy)phenyl]-indolin-2-on-dihydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 3d) aus 3-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methylindolin-2-on und 3,4,5-Trimethoxybenzyl-piperazin Fp. 235–7°C

Ber. ($\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$): C 64,7 H 7,2 N 6,1 Cl 10,3

Gef.: C 64,5 H 7,2 N 6,2 Cl 10,5

$\text{IC}_{50}\text{-Wert: } 4,4 \times 10^{-8}$

Beispiel 7

3-Isopropyl-1-methyl-3-[4-(4-(3,4,5-trimethoxyphenylacetyl)-piperazin-1-yl)-butoxyphenyl]-indolin-2-on-hydrochlorid

- 5 Herstellung analog Beispiel 3d aus 3-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-3-isopropyl-1-methyl-indolin-2-on und 3,4,5-Trimethoxyphenyl-acetyl-piperazin Fp. 140°C (Zers).
 Ber (C₃₇H₄₈ClN₃O₆): C 66,7 H 7,3 N 6,3 Cl 5,3
 Gef.: C 66,9 H 7,3 N 6,0 Cl 5,4
 IC₅₀-Wert: 4,2 × 10⁻⁸

10

Beispiel 8

1,5-Dimethyl-3-isopropyl-3-[4-(4-(2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-äthyl)-piperazinyl)-butoxy)-phenyl]-indolin-2-on-dihydrochlorid

- 15 Herstellung analog Beispiel 3d aus 3-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-1,5-dimethyl-3-isopropylindolin-2-on und [2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin Fp. 242°C.
 Ber (C₃₈H₅₃Cl₂N₃O₅): C 64,9 H 7,6 N 6,0 Cl 10,1
 Gef.: C 64,6 H 7,4 N 6,1 Cl 9,9

³H-Nitrendipin-Bindungstest

- 20 Die Prüfung der Wirksamkeit von Substanzen im ³H-Nitrendipin-Bindungstest führten wir in einer aus dem Cortex des Rattenhirns gewonnenen und mehrfach gewaschenen Membranpräparation aus, wobei wir im wesentlichen die von R.J. Gould et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 3656 [1982]) beschriebene Methode anwendeten. Die auf 1:1500 mit TRIS-Puffer pH 7,4 (50 mM TRIS-HCl, 150 mM NaCl, 1,0 mM CaCl₂ und 0,001 Gew.-%, bezogen auf TRIS-HCl, NaCl und CaCl₂ in Lösung, einer neutralen oberflächenaktiven Substanz, wie z. B. Genapol® verdünnte Membransuspension wurde in 5 ml-Portionen mit ³H-Nitrendipin (0,1 nM im Test, spez. Aktivität 81,3 Ci/m Mol) 60 Min. bei 25°C im Schüttelwasserbad inkubiert. Die Abtrennung der Membranfraktionen wurde durch Vakuumfiltration über Whatman-GF/F-Glasfaserfilter vorgenommen und die Radioaktivität im Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen. Die unspezifische ³H-Nitrendipin-Bindung bestimmten wir in Gegenwart von 1 µM Nifedipin.

- 30 Analog zu den in den aufgeführten Beispielen genannten Verbindungen wurden folgende Substanzen hergestellt:

35

40

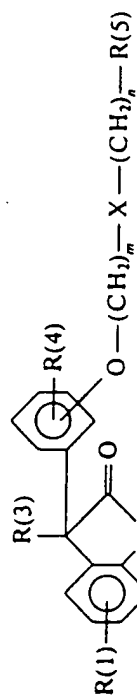
45

50

55


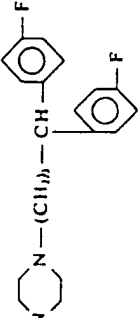

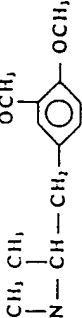

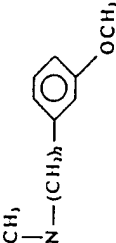
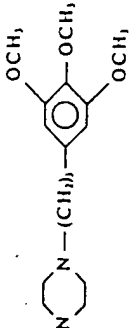

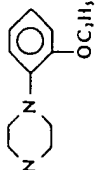
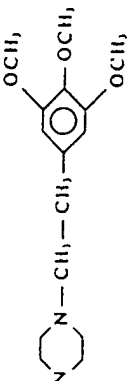
60

65



Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ether- scent. in Pos.	m	X	n	R ⁵	NMR
9	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₂	0		7.4-7.6 (m, 1H), 6.5-7.4 (m, 7H), 6.5 (s, 2H), 3.2 (s, 3H), 1.3-1.7 (m, 4H), 0.9 (dd, 6H)
10	H	CH ₃	n-C ₄ H ₁₀	H	2'	3	CH ₂	0		7.4-7.65 (m, 1H), 6.4-7.4 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 1.0-1.7 (m, 12H), 0.85 (m, 3H)
11	H	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	H	2'	3	CH ₂	0		6.3-7.7 (m, 1H), 3.5-3.9 (s, 6H + m, 2H), 1.0-1.8 (m, 24H), 0.87 (m, 3H)
12	H	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	H	2'	3	CH ₂	0		6.5-7.7 (m, 8H), 6.45 (s, 2H), 3.8 + 3.85 (2s, 9), 5.0-5.9 (m, 3H), 3.2-3.7 (m + s, 7H), 2.0-3.1 (m, 14H), 1.3-1.7 (m, 4H)
13	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₂	0		7.4-7.65 (m, 1H), 6.4-7.4 (m, 10H), 3.84 (s, 6H), 3.3 (s, 3H), 0.9 (dd, 6H)

Fortsetzung

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ether-seitenk. in Pos.	m	X	n	R ⁵	NMR
14	H	CH ₃		H	2'	3	CH ₂	0		7.4-7.7 (m, 1H), 6.5-7.4 (m, 15H), 3.7 (t, 3H), 2.3-3.0 (m, 13H), 1.1-1.7 (m, 18H)
15	H	C ₂ H ₅		H	2'	3	CH ₂ O	0		6.5-7.65 (m, 11H), 3.84 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 0.85-1.8 (m, 21H)
16	H	C ₂ H ₅		H	2'	3	CH ₂	0		6.5-7.7 (m, 16H), 3.8 (s, 3H), 3.3-3.9 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 0.95 (t, 3H)
17	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₂	0		7.4-7.65 (m, 11H), 6.5-7.4 (m, 7H), 6.4 (s, 2H), 3.8-3.9 (2s, 9H), 1.2-1.7 (m, 6H), 0.9 (dd, 6H)
18	H		C ₂ H ₅	H	2'	3	CH ₂	0		6.5-7.7 (m, 17H), 4.0 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.3-3.5 (m, 12H), 1.42 (t, 3H), 0.9 (t, 3H)
19	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	4	CH ₂	0		7.4-7.65 (m, 11H), 6.5-7.4 (m, 7H), 6.4 (s, 2H), 3.8 + 3.85 (2s, 9H), 3.3 (s, 3H), 1.1-1.6 (m, 6H), 0.9 (dd, 6H)

Fortsetzung

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ether-seitenk. in Pos.	m	X	n	R ⁵	NMR
20	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₃	0		6.5-7.6 (m, 8H), 6.4 (s, 2H), 3.8 + 3.85 (2s, 9H), 3.3 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 0.95 (dd, 6H)
21	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₃	0		6.5-7.7 (m, 8H), 6.4 (s, 2H), 3.8 + 3.83 (2s, 3H), 0.9 (t, 3H)
22	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	3'	2	CH ₃	0		7.4-7.6 (m, 11H), 6.0-7.4 (m, 14H), 3.7 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.1-3.4 (m, 2H), 0.95 (dd, 6H)
23	5-Cl	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	3'	2	CH ₃	0		6.4-7.6 (m, 12H), 3.7 (s, 3H), 2.3-3.8 (m, 13H), 3.3 (s, 3H), 0.9 (dd, 6H)
24	7-CH ₃	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -	H	2'	3	CH ₃	0		6.5-7.4 (m, 16H), 2.2-3.8 (m, 24H), 1.3-1.7 (m, 4H), 0.9 (t, 3H)
25	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₃	0		6.4-7.6 (m, 16H), 3.8 (s, 6H), 3.2 (s, 3H), 2.2-3.8 (m, 14H), 1.3-1.7 (m, 6H), 0.9 (t, 3H)

Fortsetzung

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ether- seitenk. in Pos.	m	X	n	R ⁴	Chemical Structure	NMR
26	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	2'	3	CH ₂	0	3'-OCH ₃		7.4-7.7 (m, 1H), 6.4-7.4 (m, 10H), 3.8 + 3.85 (2s, 6H), 2.2-3.2 (m, 15H), 0.9 (dd, 6H)
27	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	2'	3	CH ₂	0	3'-OCH ₃		6.4-7.7 (m, 10H), 3.80-3.85 (3s, 9H), 2.3 (s, 3H), 0.9 (dd, 6H)
28	H	CH ₃	C ₂ H ₅	4'	1	CH ₂	0	H		7.4-7.65 (m, 1H), 6.4-7.4 (m, 15H), 3.4-4.1 (m, 3H), 3.4 (s, 3H), 1.8-3.0 (m, 16H), 1.1 (t, 3H)
29	H	CH ₃	CH ₂ -	4'	2	CH ₂	0	CH ₃		6.4-7.7 (m, 16H), 3.8 + 3.85 (2s, 6H), 3.2 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
30	H	CH ₃	CH ₂ -	2'	3	CH ₂	0	H		7.4-7.6 (m, 1H), 6.5-7.4 (m, 11H), 6.4 (s, 2H), 3.8 und 3.85 (2s, 9H), 3.2 (s, 2H), 2.6-3.8 (m, 13H)
31	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	2'	3	CH ₂	0	H		7.4-7.7 (m, 11H), 6.5-7.4 (m, 7H), 6.4 (s, 2H), 3.8 (s, 9H), 3.7 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 0.9 (dd, 6H)

Fortsetzung

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ether- seitenk. in Pos.	m	X	n	R ⁵	NMR
32	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₂	0		7.4-7.6 (m, 1H), 6.5-7.4 (m, 7H), 3.2 (s, 3H), 0.9 (dd, 6H) 0.85 (t, 3H)
33	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	3	CH ₂	0		7.4-7.6 (m, 1H), 6.5-7.4 (m, 10H), 3.8 (s, 6H), 3.2 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 0.9 (dd, 6H)
34	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	2'	3	C=O	0		6.5-7.7 (m, 8H), 6.4 (s, 2H), 3.80, 3.83 (2s, 9H), 3.2 (s, 3H), 1.1 (t, 3H)
35	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	2	O	2		7.4-7.6 (m, 1H), 6.5-7.4 (m, 7H), 3.5-4.1 (m, 6H), 3.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.0 (dd, 6H)
36	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	2'	1	CH(OH)	1		7.4-7.7 (m, 1H), 6.5-7.4 (m, 7H), 6.4 (s, 2H), 3.8 und 3.85 (2s, 9H), 3.2 (s, 3H), 0.85 (t, 3H)
37	H	CH ₃	i-C ₄ H ₉	H	2'	2	S	2		6.4-7.7 (m, 12H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 2.3-4.0 (m, 2H), 0.95 (dd, 6H)

- Leerseite -
